

LA ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA EN LA ENFERMEDAD DE  
PARKINSON

## DEEP BRAIN STIMULATION IN PARKINSON'S DISEASE

Andros, Luis\*

\*Doctor en Medicina. Centro de Medicina Preventiva, Brisas del Golf, Panamá

Recibido: 26 de mayo de 2015

Aceptado: 14 de noviembre de 2015

Andros, L. La estimulación cerebral profunda en la Enfermedad de Parkinson. Rev méd cient. 2015; 28(1):24-35.

## RESUMEN

La enfermedad de Parkinson se debe principalmente a la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra compacta, lo que lleva a desregulación del patrón de descarga en los núcleos basales. La levodopa ha sido el pilar fundamental en el tratamiento de esta enfermedad, desde finales de los años 60, pero los efectos adversos de dicho medicamento, como discinesias y fluctuaciones motoras, han hecho reemerger la cirugía como terapia adyuvante. La estimulación cerebral profunda es una técnica bastante segura y que ha dado buenos resultados, principalmente en el tratamiento de síntomas motores. Los dos blancos más utilizados en la actualidad, son el núcleo subtalámico y el globo pálido en su porción interna. La selección adecuada de candidatos para estimulación cerebral profunda asegura mejores resultados en los síntomas motores y calidad de vida de estos pacientes.

**Palabras clave:** Enfermedad de Parkinson, estimulación cerebral profunda, globo pálido núcleo subtalámico.

## ABSTRACT

Parkinson's disease is caused mainly by the loss of dopaminergic neurons of the substantia nigra pars compacta that change the activity pattern in the basal nuclei. Levodopa has been the central pillar in the treatment of this disease since 1960's, but its adverse effects like dyskinesia and motor fluctuations makes surgery a reemergent treatment as an adjuvant. The treatment of motor symptoms can be achieved with deep brain stimulation which is a pretty safe technique that has shown good results. The subthalamic nucleus and internal globus pallidus are the main targets used nowadays. The best results in motor symptoms and quality of life are achieved by adequate selection of patients.

**Key words:** Parkinson's disease, deep brain stimulation, globus pallidus, subthalamic nucleus.

## INTRODUCCIÓN

Han pasado casi 200 años de la descripción de James Parkinson, sobre un síndrome que se denominó en aquel entonces como “Paralysis agitans”.<sup>1</sup> Hoy en día sabemos que la enfermedad de Parkinson (EP) es la forma más común de Parkinsonismo, la cual es de carácter neurodegenerativo, debido a la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra compacta del mesencéfalo. La EP puede presentar alteraciones motoras y no motoras (ver Tabla 1).<sup>6-9</sup>

**Tabla 1.** Síntomas de la enfermedad de Parkinson

Motores	No motores
<b>Temblor en reposo</b>	Conductuales: depresión, apatía, anhedonia, afecto pseudobulbar, fatiga
<b>Bradicinesia</b>	Cognitivos: bradifrenia fenómeno de la punta de la lengua (presque vu), demencia
<b>Rigidez</b>	Sensitivos: anosmia, ageusia, alteración de la agudeza visual, contraste y sensibilidad al color; parestesias, dolor
<b>Inestabilidad postural</b>	Disautonomía: hipotensión ortostática, constipación, disfunción urinaria y sexual, seborrea, rinorrea, pérdida de peso, alteraciones de la motilidad gastrointestinal (constipación)
<b>Alteraciones en la marcha</b>	Desórdenes del sueño: sueños vívidos, somnolencia diurna, fragmentación del sueño, síndrome de piernas inquietas

**Fuente:** Adaptado de Fahn S, Jankovic J, Hallett M. Principles and practice of movement disorders. 2nd ed. Saunders: Elsevier; 2011.

El primer tratamiento para la EP fue la cirugía que en las primeras décadas del siglo XX consistía en ablación o desafereciación de la corteza motora y premotora, cordotomía cervical y pedunculotomía mesencefálica.<sup>2,5</sup> Estos procedimientos podían generar alivio en los síntomas motores, pero a expensas de debilidad u otras complicaciones.<sup>2,5</sup> Después de intentar en varios objetivos del sistema nervioso central, la ablación esterotáctica se enfocó

en la vía palidotalámica. Se encontró así, que lesionar el globo pálido interno y el núcleo subtalámico, mejora la discinesia y los síntomas motores de la EP, pero puede provocar déficits neurológicos de por vida.<sup>2,5,8</sup>

Luego estos métodos quirúrgicos pasarían a un segundo plano con la introducción de la levodopa a finales de los años 60.<sup>2,5</sup> Inicialmente la EP tiene un periodo de mejoría clínica significativa con el tratamiento farmacológico durante los primeros 5 años.<sup>2-11</sup> Sin embargo, ésta terapia puede no ser eficaz para aliviar la sintomatología conforme avanza la enfermedad debido a que la persona puede presentar discinesia y cambios bruscos entre inmovilidad y movilidad (lo que se denomina como fenómeno del “wearing off”).<sup>2-11</sup> Por lo anteriormente expuesto, el papel de la cirugía ha reemergido para el tratamiento de la EP, específicamente la estimulación cerebral profunda (ECP).<sup>2</sup> Si bien la ECP se empezó a utilizar como tratamiento para la EP en los años 90, no fue hasta el año 2002 y 2003 que la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA) por sus siglas en inglés, aprobó la ECP del núcleo subtalámico (NST) y globo pálido interno (GPI) como tratamiento para la EP, respectivamente.<sup>7,11,12</sup>

## CIRCUITOS DE LOS NÚCLEOS BASALES

Para poder entender la EP, es necesario conocer los núcleos basales (NB), los cuales han sido definidos tanto anatómica y funcionalmente, como por sus funciones motoras y no motoras (cognición, comportamiento y emociones).<sup>2,7,13</sup> Para motivo de este artículo de revisión, se enfocará en el circuito motor de los núcleos basales. Podemos dividir los NB anatómicamente en: globo pálido, putamen



glutamatérgicas que envían proyecciones hacia las neuronas del striatum que contienen receptores D2. Luego, las neuronas GABAérgicas del striatum se comunican con el globo pálido externo (GPe) que contiene también neuronas GABAérgicas que se proyectan hacia el NST. Finalmente el NST que contiene neuronas glutamatérgicas envía proyecciones hacia el GPi; éste a su vez envía información inhibitoria al tálamo que contiene neuronas glutamatérgicas; esto da como resultado una vía con estímulo inhibitorio neto sobre la corteza cerebral.<sup>2,7,13</sup>

La sustancia negra (SN) juega un papel modulador tanto en la vía directa como indirecta ya que hace prevalecer la vía estimuladora sobre la inhibitoria.<sup>2,7,13</sup> La pérdida de neuronas dopaminérgicas en la SN llevaría a la prevalencia del efecto inhibitorio sobre el estimulador, lo que explicaría parte de la fisiopatología de la EP (ver Figura 1).<sup>2,7,13</sup>

Es importante destacar que dicho modelo clásico está cambiando, ya que actualmente sabemos de una vía hiperdirecta entre la corteza cerebral y el NST, además de la interacción del NPP con el resto de los núcleos basales, por mencionar algunos cambios.<sup>2,7,13-16</sup>

#### ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA

Se define ECP como una técnica neuroquirúrgica, que consiste en la colocación de electrodos implantados en regiones específicas del cerebro. Estos electrodos están unidos mediante cables a un generador de impulso, que envía estímulos eléctricos con el objetivo de modular patrones de señalización neurológica en ciertas regiones cerebrales. El NST y el GPi son las regiones blanco más comúnmente utilizadas en la ECP para la EP.<sup>4,5,7,9,17</sup>

El mecanismo de acción por el cuál actúa la ECP no se conoce muy bien, por lo que se han generado diversas hipótesis. Se pensaba inicialmente que la ECP inhibía el impulso de la estructura sobre la que actuaba, pero se encontró que lesionar el GPe produce parkinsonismo, mientras que se obtiene un efecto contrario con la ECP en dicha estructura.<sup>7,17-19</sup>

Otra de las teorías que se maneja es la de la inhibición indirecta del GPi. Se ha podido demostrar que la ECP a 130 pulsos por segundos (pps) previene que prevalezca el estado basal caótico al que descargan las neuronas en el GPi y NST en la enfermedad de Parkinson, mientras que con menor pps se obtiene menos alivio de los síntomas motores de la EP y hasta se pueden empeorar.<sup>7,17-19</sup>

La hipótesis de la regularidad de la actividad del GPi, postula que no solo la frecuencia está involucrada en los efectos terapéuticos de la ECP, ya que se ha podido observar que la actividad a alta frecuencia e irregular no mejora los síntomas motores de la EP. Si se tiene una actividad de baja frecuencia e irregular se pueden producir efectos contrarios en el paciente.<sup>19</sup>

Por último, la hipótesis de la resonancia y la onda portadora propone que al estimular el NST o el GPi a 130 pps hay resonancia con los osciladores internos normales del sistema núcleo basal-tálamo-corteza cerebral, lo que impide que prevalezcan las oscilaciones patógenas en la enfermedad de Parkinson. En otras palabras, si hay una primera estimulación en un circuito de reentrada cerrado y luego se produce una segunda estimulación cuando el primer impulso llega al punto de inicio, se obtiene mayor excitabilidad neuronal, lo que aumenta la probabilidad de descarga neuronal normal. Esto explicaría por qué con ECP a 100 y 50 pps no se obtienen los mismos efectos.<sup>19</sup>

## LA ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

En 1969, se introdujo la levodopa, que redujo grandemente la sintomatología motora en la EP, principalmente durante los 5 primeros años de tratamiento, para luego empezar a presentar complicaciones relacionadas a la medicación como discinesia y fluctuaciones entre estado "on" y "off". Es en este punto donde se debe empezar a considerar el uso de la ECP.<sup>2-9,20</sup>

En un estudio aleatorizado, controlado, doble ciego de Deusch y colaboradores en 2006, se encontró mejoría estadísticamente significativa en la calidad de vida entre los pacientes en aquellos pacientes que se sometieron a ECP y aquellos que solo utilizaron terapia médica. Para valorar esto se utilizó el cuestionario 39 de la enfermedad de parkinson (PDQ-39 por sus siglas en inglés) y la escala de calificación unificada de la enfermedad de Parkinson parte III (UPDRSIII).<sup>21</sup>

Weaver y colaboradores en 2009 llevaron a cabo un estudio aleatorizado, controlado, doble ciego. En dicho estudio se encontró un incremento de 4,6 horas al día en el periodo libre de discinesia, en el grupo que recibió ECP (tanto del NST como del GPi), en comparación con el grupo que recibió medicación solamente.<sup>22</sup>

En 2010, Williams y colaboradores realizaron un estudio para medir la mejoría de la calidad de vida en pacientes con ECP más terapia médica contra pacientes con terapia médica solamente. En dicho estudio se encontró mejoría estadísticamente significativa reportada utilizando el PDQ-39 en las áreas de movilidad, actividades diarias y de malestar corporal en el grupo que recibió ECP hacía 1 año.<sup>23</sup>

La ECP disminuye el tiempo en "off" en 4-6 horas al día, reduce en un 60% la sintomatología motora del período "off" y las discinesias inducidas por levodopa entre 60 a 80%.<sup>7</sup>

En cuanto a los síntomas no motores y la ECP, se ha encontrado mejoría en cuanto al dolor, emociones, acatisia, disfunción autonómica, memoria de trabajo, velocidad psicomotora y sueño.<sup>7,9,24</sup> Sin embargo, se necesitan más estudios aleatorizados, controlados, doble ciegos, para tener mejor información acerca de los efectos de la ECP en la sintomatología no motora.

## DIANA QUIRÚRGICA

Existen diferentes dianas quirúrgicas para el manejo de la EP, entre las cuales tenemos el núcleo ventro-intermedio del tálamo, el NST y el GPi. El primero, mejora los temblores de las extremidades sin tener mucho impacto en los otros síntomas motores, por lo que se utiliza más en el tratamiento del temblor esencial y EP con predominio de temblor.<sup>17,25</sup> El NST y el GPi son las dos dianas quirúrgicas actualmente aprobadas por la FDA para la ECP en la EP.<sup>3-9,11,12,16-18,20-23</sup>

Históricamente, se ha preferido el NST como objetivo quirúrgico para la ECP en la EP.<sup>4,7,26-31</sup> Sin embargo, hay estudios aleatorizados, controlados que comparan el NST y GPi.

Anderson y colaboradores, en 2005, llevaron a cabo el primer estudio aleatorizado controlado entre la ECP del NST y el GPi en donde se estudiaron 20 pacientes y se les dio seguimiento durante un año. Se encontró que ambos grupos fueron igual de eficaces para mejorar los síntomas motores y la discinesia. Además, en el grupo de la ECP del NST se encontró reducción en las dosis de levodopa utilizadas para controlar dichos síntomas, pero hubo mayor

deterioro cognitivo y de comportamiento en dicho grupo.<sup>32</sup>

En 2007, se realizó un estudio por Rothlind y colaboradores, con 42 pacientes con EP se sometieron a ECP del NST o GPi unilateral, para evaluar su desempeño neuropsicológico. En dicho estudio no se describe si fue aleatorizado y doble ciego. Posteriormente 29 de los 42 pacientes se sometieron a ECP contralateral. Se encontró disminución del desempeño en ciertas áreas como fluencia verbal y memoria de trabajo en ambos grupos. También en éste estudio se encontró empeoramiento de la fluencia verbal asociativa, en pacientes que fueron tratados con ECP en el lado izquierdo. En cuanto al estado de ánimo se encontró disminución significativa en el grupo de GPi en comparación al NST.<sup>33</sup>

En 2009, Zahodne y colaboradores publican un estudio con 42 pacientes con EP sin demencia en donde se compara la ECP del NST y el GPi. Dicho estudio no describe si fue aleatorizado y doble ciego. Los resultados no mostraron diferencia significativa entre la mejoría de los síntomas motores ni la dosis de levodopa entre ambos grupos. Sin embargo se encontró disminución de la fluencia verbal en el grupo del NST y mejoría en la calidad de vida estadísticamente significativa en el grupo del GPi.<sup>34</sup>

En 2010, Follet y colaboradores, en su estudio aleatorizado, controlado y no ciego, de 299 pacientes con 2 años de seguimiento compararon la ECP del NST y el GPi. No hubo diferencias en la mejoría de los síntomas motores entre ambos grupos. Sin embargo, se encontró nuevamente disminución de la dosis de levodopa en el grupo de pacientes que se sometió a ECP del NST, pero con mayores efectos adversos.<sup>35</sup> Dos años después Weaver y colaboradores publicaron el seguimiento del mismo grupo, con 159 pacientes, encontrándose los mismos resultados.<sup>36</sup>

Rocchi y colaboradores realizaron un estudio aleatorizado, controlado y doble ciego, con 29 pacientes en 2012, en donde se comparó los ajustes posturales anticipatorios (APA), la velocidad y distancia de los pasos en pacientes con ECP (NST y GPi). Se encontró deterioro estadísticamente significativo de los APA en el grupo que se sometió a ECP tanto del NST como del GPi. En cuanto a la distancia y velocidad de los pasos no hubo diferencias entre ambos grupos, a excepción de la velocidad de los pasos que empeoró luego de la ECP del NST.<sup>37</sup>

Odekerken y colaboradores en 2013 realizaron un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado comparando la ECP del NST y el GPi en 128 pacientes. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la calidad de vida entre ambos grupos al año de seguimiento. Sin embargo, el grupo que recibió ECP del NST obtuvo mejoría del período "off" y también en la reducción de la dosis de levodopa, en comparación con el grupo del GPi.<sup>38</sup>

En 2014 Liu y colaboradores realizaron un metaanálisis de los 6 estudios arriba descritos, con un total de 563 pacientes. En dicho estudio se compara cambios en la escala de puntuación UPDRSII (con medicación) y UPDRSIII (con y sin medicación), en donde no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos procedimientos.<sup>39</sup> Sin embargo, cuando se compararon dichas intervenciones utilizando la escala de dosis equivalente de levodopa (LED por sus siglas en inglés) y el inventario de depresión Beck II (BDI-II por sus siglas en inglés), sí se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos procedimientos, favoreciendo a la ECP del NST sobre el GPi, y la GPi sobre el NST respectivamente.<sup>39</sup> Por lo tanto, se concluye en dicho metaanálisis que la ECP del NST disminuye la dosis de

levodopa a utilizar, mientras que la ECP del GPI aparenta ser mejor para controlar los síntomas no motores de la EP.<sup>39</sup> Sin embargo, los autores de este metaanálisis hacen hincapié a las limitantes de su estudio, ya que se utilizaron solamente artículos en inglés, la medición primaria en todos los estudios fue el UPDRSIII, tres estudios tienen información insuficiente en los cambios de la escala BDI-II e información insuficiente de la escala UPDRSII durante la fase con medicación.<sup>39</sup> Entre otras limitantes, tenemos que dos de los estudios tienen mayor población que el resto, en algunos estudios se hicieron mediciones iniciales a los 12 meses post ECP mientras que en otros a los 6 meses.<sup>39</sup> Por lo tanto, el resultado de dicho estudio debe ser analizado cuidadosamente.

#### SELECCIÓN DE CANDIDATOS

La ECP se considera una opción cuando los ajustes a la medicación ya no pueden controlar los síntomas incapacitantes. Sin embargo, se debe realizar una selección adecuada de los pacientes candidatos a ECP, ya que hasta un 30 % de los fracasos de dicho procedimiento se debe a una selección inadecuada de los pacientes que no tenían indicación quirúrgica adecuada.<sup>9,40</sup>

La decisión se debe tomar entre el paciente y un equipo multidisciplinario; se le debe explicar claramente al paciente los beneficios y riesgos de la cirugía.<sup>7,41</sup>

Se consideran candidatos óptimos para la cirugía a:

1. Aquellos pacientes que el neurólogo haya hecho el diagnóstico adecuado de EP (utilizando el criterio de bancos de cerebro de la sociedad de Parkinson de Londres) y excluir otras casusas de parkinsonismo, como parkinsonismo vascular o síndrome de Parkinson Plus debido a que son refractarios al uso de la ECP.<sup>4,7,11,42</sup>
2. Pacientes con tratamiento farmacológico óptimo, al menos durante 5 años, para asegurar la exclusión de los parkinsonismos atípicos. Usualmente los pacientes con EP tienen buena respuesta a la levodopa, más allá de los primeros 3 años.<sup>4,7,11,42</sup>
3. Pacientes con complicaciones motoras del tratamiento farmacológico como discinesias, fluctuaciones incontrolables entre estados de inmovilidad y movilidad. Generalmente se observan a los 5 o 7 años de diagnosticada la enfermedad.<sup>4,7,11,42</sup>
4. Pacientes con respuesta positiva y sostenida a la levodopa. Esto también ayuda a distinguir la EP de otros tipos de parkinsonismo. Para esto se debe realizar la prueba de encendido/apagado con levodopa, que consiste en omitir toda medicación para EP por 12 horas, para luego examinarse con la escala UPDRS. Posteriormente se le da su medicación para EP y cuando el paciente refiera sentir los efectos máximos de dicha medicación, se debe realizar el UPDRS nuevamente. Se comparan los puntajes obtenidos del UPDRS sin y con medicación, esperando obtener al menos un incremento del 30% de la mejoría de los síntomas evaluados en dicha escala. Es el factor pronóstico más importante de la cirugía debido a que solamente los síntomas que mejoran con la levodopa son los que se esperan mejoren con la ECP, a excepción del temblor refractario a levodopa que sí puede mejorar con la cirugía.<sup>4,7,11,42</sup>
5. Pacientes jóvenes con EP. No está definido claramente cuál es la edad óptima para intervenir quirúrgicamente a un paciente con EP, pero se recomienda no operar a pacientes

mayores de 70 años, ya que éstos presentan un mayor riesgo de deterioro cognitivo y otras complicaciones médicas tras la intervención, lo que llevaría a un empeoramiento de su calidad de vida.<sup>9,11,40,42</sup>

6. En aquellos pacientes con EP que presentan una intolerancia al tratamiento farmacológico a la levodopa, se puede considerar como una opción.<sup>40,42</sup>

Si el paciente cumple con los criterios mencionados anteriormente, entonces se considera un buen candidato para el procedimiento.

La ECP está contraindicada cuando las expectativas de buenos resultados son muy bajas. Este es el caso de parkinsonismos atípicos, de la presencia de deterioro cognitivo, alteraciones psiquiátricas no controladas, enfermedades generales que limiten la esperanza de vida, coagulopatías o uso de anticoagulantes, atrofia cerebral grave, afectación vascular importante de los núcleos basales, pacientes con marcapasos y desfibriladores. Por estos motivos es obligatoria la realización de una resonancia magnética nuclear cerebral, una valoración neuropsiquiátrica y por medicina interna/geriatría previo a la cirugía.<sup>4,7,11,40</sup>

## COMPLICACIONES

Como todo procedimiento quirúrgico, la ECP no está exenta a complicaciones. Dichas complicaciones pueden estar relacionadas a la cirugía, al hardware o a la estimulación.<sup>4,43</sup>

### *Relacionadas a la cirugía*

En un estudio se encontró que la complicación intraoperatoria manifiesta más común fue la respuesta vasovagal, en el 0,8% de los pacientes.<sup>43</sup> La complicación intraoperatoria severa más común fue la hemorragia intracerebral (HIC), que se reportó

hasta en un 5% de los pacientes. Sin embargo, fue sintomática entre 1–3%, manifestándose en un 87,5% de estos pacientes como hemiparesia postoperatoria y en un 50% como somnolencia temprana.<sup>43</sup> El 1% de las HIC presentaron alteración neurológica severa permanente o la muerte.<sup>4</sup> La hemorragia interventricular se encontró en un 3,8% (de los cuales sólo 11% presentaron confusión transitoria).<sup>43</sup> Se describe también en la literatura, que el riesgo de HIC es mayor si se necesitan mayor número de intentos de colocación de los electrodos, tanto así, que estudios reportan un riesgo de HIC del 0,2 % si se realiza en un solo intento por colocación de electrodo.<sup>43</sup> A mayor edad y padecer de hipertensión, aumenta los riesgos de HIC.<sup>44</sup>

En cuanto a las complicaciones de la herida quirúrgica, se presentó infección de la misma entre un 1,2 a 15,2% según diferentes estudios.<sup>4,7,42,45</sup> En un estudio se publicó que el 44% de las infecciones de herida quirúrgica fueron auto limitadas y el restante 56% requirió ser llevada al salón de operaciones para debridamiento y/o remoción del dispositivo, además de utilización de antibióticos.<sup>41</sup> Erosiones y dehiscencias de heridas quirúrgicas ocurrieron en el 0,3% de los pacientes, requiriendo solamente debridamiento quirúrgico.<sup>43,44</sup>

Las convulsiones postoperatorias se han reportado entre un 0,4% a 2,4%.<sup>7,41,42</sup> No hay aumento del riesgo de epilepsia, por lo que no se justifica la utilización de anticonvulsivantes de manera profiláctica antes ni después de la cirugía.<sup>7,41,42</sup>

### *Relacionadas al hardware*

Las complicaciones relacionadas al equipo de ECP más comunes son la mala colocación o migración de los electrodos, observadas en un 1,2 % y 0,5 % respectivamente, que llevaron a una revisión del equipo a los 1,3 años, en promedio, luego de la

colocación inicial.<sup>42-44</sup> Otras complicaciones comunes fueron la fractura de los electrodos o de las extensiones, el mal funcionamiento de los componentes (definido como alta impedancia en el sistema).<sup>43-45</sup> Se han reportado otras complicaciones como la incomodidad referida por los pacientes y el mal posicionamiento del generador de impulso.<sup>43</sup>

#### *Relacionadas a la estimulación*

Con respecto a este tipo de complicaciones, se ha reportado alteraciones cognitivas y del habla, alteraciones visuales, afeción del estado de ánimo (incluyendo depresión, manía, suicidios), disfagia, parestesias, espasmos musculares o contracciones tónicas.<sup>7,43-45</sup> Se pueden deber al posicionamiento del electrodo muy cerca de estructuras como el NST medial, tracto óptico, nervio oculomotor, cápsula interna o tracto del lemnisco.<sup>7</sup>

Se ha reportado depresión y manía luego de ECP en 1,5 a 25% y 4 a 15% respectivamente. Se ha documentado también suicidio en 0-1% de los pacientes que se someten a ECP. Las alucinaciones visuales se pueden llegar a observar hasta un 6% en el postoperatorio inmediato y 10% a largo plazo. Otras complicaciones neuropsiquiátricas incluyen ansiedad, apatía, disminución de la cognición frontal, disminución de la función ejecutiva, desórdenes de impulsión, desórdenes obsesivos compulsivos y trastornos de agresión.<sup>45</sup>

La alteración cognitiva más común fue la disminución de la fluencia verbal, especialmente cuando se realiza ECP del NST, aunque algunos autores refieren que podría ser debido a la implantación del electrodo en lugar de la estimulación.<sup>7,45</sup>

Se ha descrito también aumento de peso en los pacientes con EP sometidos a ECP.<sup>7,45</sup>

Por último, según un estudio, se encontró mayor mortalidad por complicaciones quirúrgicas en la ECP del NST en comparación con el GPi.<sup>46</sup>

#### FUTURO DE LA ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Será importante determinar en qué tiempo del transcurso de la EP es necesario intervenir. No hay suficientes estudios que comparen el tiempo desde el diagnóstico en la EP y la utilización de ECP. No sabemos realmente si entre más temprano en la EP la calidad de vida en estos pacientes puede mejorar, empeorar o no mostrar diferencias. Tampoco se tienen estudios acerca de cuál es el rango óptimo de edad para someter a cirugía a un paciente con EP.<sup>4,7,11,42</sup>

En cuanto a las dianas quirúrgicas de la ECP para la EP, se ha preferido la utilización del NST sobre el GPi, pero como se ha descrito anteriormente este último podría mejorar los síntomas no motores en mayor medida que el NST.<sup>32-39</sup> Además, se han descrito mayor número de complicaciones asociadas a la ECP del NST.<sup>32-39,46</sup> Por lo tanto, se necesitan más estudios controlados, aleatorizados y doble ciegos antes de poder tomar una conducta sobre cuál es la diana óptima.

Otro punto importante a tomar en cuenta es cuándo realizar estimulación bilateral o unilateral. Si bien con la primera se obtienen mayores beneficios motores, se obtienen también mayor número de complicaciones como confusión postoperatoria, dificultades en el habla y deterioro cognitivo.<sup>4,7,33</sup>

Nuevos blancos, como el NPP cuya estimulación puede mejorar la inestabilidad postural y la dificultad en la marcha en los pacientes con EP, muestra resultados prometedores. Sin embargo, se necesitan muchos más estudios a largo plazo para demostrar

dichos efectos.<sup>14,15</sup> Una de las mayores desventajas en la utilización de esta diana es la dificultad para encontrar el NPP (debido a la falta de actividad neurofisiológica clara y beneficios clínicos agudos durante la cirugía), sumándole la heterogeneidad del núcleo con márgenes pobremente definidos.<sup>14,15</sup> Existen además de la NPP otras zonas que están siendo estudiadas como la zona incierta caudal y el complejo centro mediano parafascicular del tálamo.<sup>15</sup>

## CONCLUSIONES

La estimulación cerebral profunda en la enfermedad de Parkinson es el tratamiento quirúrgico de elección en la actualidad y puede mejorar tanto síntomas motores como no motores, dependiendo de la diana estimulada. Se debe tener un equipo multidisciplinario y una selección cuidadosa de los candidatos quirúrgicos ya que es crucial para obtener mejoras en la calidad de vida de estos pacientes.

## REFERENCIAS

1. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London: Whittingham and Rowland; 1817.
2. Fahn S, Jankovic J, Hallett M. Principles and practice of movement disorders. 2nd ed. Saunders: Elsevier; 2011.
3. Schuepbach W, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, Hälbig T, Hesekamp H, Navarro S, Meier N, Falk D, Mehdorn M, Paschen S, Maarouf M, Barbe M, Fink G, Kupsch A, Gruber D, Schneider G, Seigneuret E, Kistner A, Chaynes P, Ory-Magne F, Brefel C, Vesper J, Schnitzler A, Wojtecki L, Houeto J, Bataille B, Maltête D, Damier P, Raoul S, Sixel-Doering F, Hellwig D, Gharabaghi A, Krüger R, Pinsker M, Amtage F, Régis J, Witjas T, Thobois S, Mertens P, Kloss M, Hartmann A, Oertel W, Post B, Speelman H, Agid Y, Schade-Brittinger C, Deuschl G. Neurostimulation for Parkinson's Disease with Early Motor Complications. *N Engl J Med* 2013;368:610-22.
4. Okun M. Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *N Engl J Med* 2012;367:1529-38.
5. Goetz C. The History of Parkinson's Disease: Early Clinical Descriptions and Neurological Therapies. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2011;1:a008862
6. Clarke C. Parkinson's disease. *BMJ* 2007;335:441-5.
7. Mehanna R, Lai E. Deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Translational Neurodegeneration* 2013, 2:22
8. Connolly B, Lang A. Pharmacological Treatment of Parkinson Disease A Review. *JAMA*. 2014;311(16):1670-1683.
9. Fasano A, Daniele A, Albanese A. Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation. *Lancet Neurol* 2012; 11: 429-42.
10. Shafique H, Blagrove A, Chung A, Logendrarajah R. Causes of Parkinson's disease: Literature Review. *JPRLS* 2011; 1 (1): 5-7.
11. M. Bronstein J, Tagliati M, Alterman R, Lozano A, Volkmann J, Stefani A, Horak F, Okun M, Foote K, Krack P, Pahwa R, Henderson J, Hariz M, Bakay R, Rezai A, Marks Jr W, Moro E, Vitek J, Weaver F, Gross R, DeLong M. Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease An Expert Consensus and Review of Key Issues. *Arch Neurol*. 2011;68(2):165-171
12. Savica R, Matsumoto J, Josephs K, Ahlskog J, Stead M, Lee K, Klassen B. Deep Brain Stimulation in Benign Tremulous Parkinsonism. *Arch Neurol*. 2011;68(8):1033-1036
13. Groenewegen H. The Basal Ganglia and Motor Control. *Neural Plast*. 2003(10): 107-120
14. Tykocki T, Tomasz Mandat T, Paweł Nauman P. Pedunculopontine nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Arch Med Sci*. 2011 Aug; 7(4): 555-564.
15. Stefani A, Lozano AM, Peppe A, Stanzione P, Galati S, Tropepi D, Pierantozzi M, Brusa L, Scarnati E, Mazzone P. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. *Brain*. 2007 Jun;130(Pt 6):1596-607.
16. Castrioto A, Moro E. New Targets for Deep Brain Stimulation Treatment of Parkinson's Disease. *Expert Rev Neurother*. 2013;13(12):1319-1328.
17. Perlmutter J, Mink J. Deep Brain Stimulation. *Annu. Rev. Neurosci*. 2006. 29:229-57
18. Miocinovic S, Somayajula S, Chitnis S, Vitek J. History, Applications, and Mechanisms of Deep

- Brain Stimulation. *JAMA Neurol.* 2013;70(2):163-171.
19. Montgomery, E, Gale J. Mechanisms of action of deep brain stimulation (DBS). *Neuroscience and Biobehavioural Reviews* (2007), doi:10.1016/j.neubiorev.2007.06.003
20. Jankovich J, Aguilar L. Current approaches to the treatment of Parkinson's disease. *Neuropsychiatric disease and treatment* 2008; 4(4): 743-757.
21. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, Daniels C, Deutschländer A, Dillmann U, Eisner W, Gruber D, Hamel W, Herzog J, Hilker R, Klebe S, Klo M, Koy J, Krause M, Kupsch A, Lorenz D, Lorenzl S, Mehdorn M, Moringlane J, Oertel W, Pinsker M, Reichmann H, Reu A, Schneider G-H, Schnitzler A, Steude U, Sturm V, Timmermann L, Tronnier V, Trottenberg T, Wojtecki L, Wolf E, Poewe W, Voges J. A Randomized Trial of Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *N Engl J Med* 2006;355:896-908.
22. Weaver F, Follet K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks W, Rothlind J, Sagher O, Reda D, Moy C, Pahwa R, Burchiel K, Hogarth P, Lai E, Duda J, Holloway K. Bilateral Deep Brain Stimulation vs Best Medical Therapy for Patients With Advanced Parkinson Disease: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2009 Jan 7;301(1):63-73
23. Williams A, Gill S, Varma T, Jenkinson C, Quinn N, Mitchell R, Scott R, Ives N, Rick C, Daniels J, Patel S, Wheatley K. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 581-91.
24. Fil A, Cano-de-la-Cuerda R, Muñoz-Hellín E, Vela L, Ramiro-González M, Fernández-de-las-Peñas C. Pain in Parkinson disease: A review of the literature. *Parkinsonism and Related Disorders* 2013;19:285-294
25. Honey C, Ranjan M. Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease – A Review. *European Neurological Review* 2012;7(1):28-34
26. Rueda-Acevedo M, Libardo J, Bareño J. Efectividad de la estimulación cerebral profunda de núcleo subtalámico en pacientes con enfermedad de Parkinson: experiencia en Antioquia. *Acta Neurol Colomb.* 2014; 30(3):143-148.
27. Monteiro A, Andrade C, Rosas MJ, Linhares P, Massano J, Vaz R, et al. Estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico en la enfermedad de Parkinson avanzada: seguimiento de cinco años en un centro portugués. *Rev Neurol* 2014; 58: 433-40.
28. Pla C, García S, Zárate A, Hernández M, Sauri S, Meza E, Gil C, Baltasar J, Valencia F, Hernández J, Meneses O, González A, Varela J, Menchaca A, Sosa A, Plascencia N, Otero E, Juárez J. Calidad de vida en pacientes con enfermedad de Parkinson y estimulación cerebral profunda. *Med Int Mex* 2007;23:7-14.
29. Guridi J, Rodríguez-Oroz M, Clavero P, Manrique M. Revisión crítica de la estimulación subtalámica en la enfermedad de Parkinson. *Neurocirugía* 2009; 20: 521-532
30. Benabid A, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2009; 8: 67-81
31. Zhang J., Zhang K, Ma Y, Hu W, Yang A, Chu J, Wu S, Ge M, Zhang Y, Wang Z. Follow-up of bilateral subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Acta Neurochir Suppl* 2006; 99: 43-47
32. Anderson V, Burchiel K, Hogarth P, Favre J, Hammerstad J. Pallidal vs Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Parkinson Disease. *Arch Neurol.* 2005; 62:554-560
33. Rothlind JC, Cockshott RW, Starr PA, Marks WJ Jr. Neuropsychological performance following staged bilateral pallidal or subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc.* 2007 Jan;13(1): 68-79
34. Zahodne LB, Okun MS, Foote KD, Fernandez HH, Rodriguez RL, Wu SS, Kirsch-Darrow L, Jacobson CE 4th, Rosado C, Bowers D. Greater improvement in quality of life following unilateral deep brain stimulation surgery in the globus pallidus as compared to the subthalamic nucleus. *J Neurol.* 2009 Aug;256(8): 1321-9.
35. Follett K, Weaver F, Stern M, Hur K, Harris C, Luo P, Marks W, Rothlind J, Sagher Oren, Moy C, Pahwa R, Burchiel K, Hogarth P, Lai E, Duda John, Holloway K, Samii A, Horn S, Bronstein J, Stoner G, Starr P, Simpson R, Baltuch G, De Salles A,

- Huang G, Reda D. Pallidal versus Subthalamic Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *N Engl J Med* 2010;362: 2077-91.
36. Weaver FM, Follett KA, Stern M, Luo P, Harris CL, Hur K, Marks WJ Jr, Rothlind J, Sagher O, Moy C, Pahwa R, Burchiel K, Hogarth P, Lai EC, Duda JE, Holloway K, Samii A, Horn S, Bronstein JM, Stoner G, Starr PA, Simpson R, Baltuch G, De Salles A, Huang GD, Reda DJ. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes. *Neurology*. 2012 Jul 3;79(1): 55-65
37. Rocchi L, Carlson-Kuhta P, Chiari L, Burchiel KJ, Hogarth P, Horak FB. Effects of deep brain stimulation in the subthalamic nucleus or globus pallidus internus on step initiation in Parkinson disease: laboratory investigation. *J Neurosurg*. 2012 Dec;117(6):1141-9.
38. Odekerken VJ1, van Laar T, Staal MJ, Mosch A, Hoffmann CF, Nijssen PC, Beute GN, van Vugt JP, Lenders MW, Contarino MF, Mink MS, Bour LJ, van den Munckhof P, Schmand BA, de Haan RJ, Schuurman PR, de Bie RM. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2013 Jan;12(1):37-44
39. Liu Y, Li W, Tan Ch, Liu X, Wang X, Gui Y, Qin L, Deng Fen, Hu Ch, Chen L. Meta-analysis comparing deep brain stimulation of the globus pallidus and subthalamic nucleus to treat advanced Parkinson disease. *J Neurosurg* 121:709-718, 2014.
40. Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Palazón-García E, Perona-Moratalla AB, García-Muñozguren S. Estimulación cerebral profunda en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2012; 54 (Supl 5): S1-8.
41. Rodríguez-Violante M, Cervantes-Arriaga A, Arellano-Reynoso A. Estimulación cerebral profunda en enfermedad de Parkinson: Importancia de un equipo multidisciplinario. *Rev Mex Neuroci* Marzo-Abril, 2014; 15(2): 93-98
42. Guridi J, García-Ruiz PJ, Rodríguez-Oroz MC, Valldeoriola F, del Álamo M, Alberdi JA, Albisua J, Aparicio MA, Ayerbe J, Barcia JA, Bilbao G, Botella C, Catalán MJ, Castro A, de Fàbregues O, Figueiras R, Sola RG, García-March G, García-Navarrete E, García-Salazar F, Gelabert M, Guisasola L, Katati M, Kulisevsky J, Lainez JM, Lezcano E, Manrique M, Martínez R, Martínez-Castrillo JC, Mínguez A, Mir P, Molet J, Montero JM, Muñiz de Iñes J, Muñoz J, Obeso J, Oliver M, Paz JF, Ramos E, Regidor I, Robaina FJ, Roldán P, Rumià J, Salvador-Aliaga A, Salvador C, Seijo F a, Sesar A, Torres C. Documento de consenso sobre estimulación cerebral profunda en la enfermedad de Parkinson . *REV NEUROL* 2009; 49 (6): 327-331
43. Chan DT, Zhu XL, Yeung JH, Mok VC, Wong E, Lau C, Wong R, Lau C, Poon WS. Complications of deep brain stimulation: a collective review. *Asian J Surg*. 2009 Oct;32(4):258-63
44. Fenoy A, Simpson R Jr. Risks of common complications in deep brain stimulation surgery: management and avoidance. *J Neurosurg* 2014;120:132-139, 2014
45. Sevillano-García MD, Manso-Calderón R. Complicaciones de la estimulación cerebral profunda en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2012; 54 (Supl 5): S41-9.
46. Negida A, Arnaout M, El Ashal G, Fouda S, Ghanem E, El Ghonemy S. Meta-analysis of mortality following Subthalamic and Pallidal deep brain stimulation for patients with Parkinson's disease. ASIT conference; 2015 Feb; Glasgow, UK.